




**Free-flowing, homogeneous spheres of active agent, e.g. drug, in auxiliary matrix, obtained by dropping molten mixture from nozzle into fluid for freezing and solidification**

**Patent number:** DE19848849  
**Publication date:** 2000-04-27  
**Inventor:** BREITENBACH JOERG [DE]; ZETTLER HANS DIETER [DE]  
**Applicant:** KNOLL AG [DE]  
**Classification:**  
- **international:** C08J3/12; A61J3/10  
- **europaen:** A61K9/16P4; B29B9/12; C08J3/12; C08J3/20E  
**Application number:** DE19981048849 19981022  
**Priority number(s):** DE19981048849 19981022

**Also published as:**

 WO0024382 (A3)  
 WO0024382 (A3)  
 WO0024382 (A2)

**Abstract of DE19848849**

In the preparation of solid spheres, comprising active agent(s) (A) homogeneously dispersed in a matrix of at least one auxiliary (B), by mixing (A) with (B) in the melt then extruding and shaping the melt using a nozzle, the melt is dropped from the nozzle by vibrational impulses and the drops are frozen and solidified by contact with a fluid.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

18 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 198 48 849 A 1**

21 Aktenzeichen: 198 48 849.1  
22 Anmeldetag: 22. 10. 1998  
23 Offenlegungstag: 27. 4. 2000

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 08 J 3/12**  
A 61 J 3/10

DE 198 48 849 A 1

71 Anmelder:  
Knoll AG, 67061 Ludwigshafen, DE

72 Erfinder:  
Breitenbach, Jörg, Dr., 68199 Mannheim, DE;  
Zettler, Hans Dieter, 67269 Grünstadt, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- 54 Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend eine biologisch aktive Substanz
- 57 Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfstoffmatrix, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfstoffen in der Schmelze, Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse, dadurch gekennzeichnet, dass die biologisch aktive Substanz und Hilfstoffe enthaltende Schmelze durch Schwingungsanregung der Düse zertropft wird und die Tropfen durch Kontakt mit einer Flüssigkeit gefroren und verfestigt werden.

DE 198 48 849 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, die mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix enthalten, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in der Schmelze, und Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse.

Es ist allgemein bekannt, Zubereitungen von biologisch aktiven Substanzen nach dem Verfahren der Schmelzeextrusion herzustellen.

Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Schmelzen, die als Hilfsstoffe thermoplastisch verarbeitbare Polymere enthalten, ist beispielsweise in der EP-A 240 904 oder der EP-A 240 906 beschrieben.

Gerade bei relativ niedrig viskosen Schmelzen, beispielsweise solchen Zusammensetzungen, die einen relativ hohen Anteil an Zuckeralkoholen oder weichmachenden Wirkstoffen oder Gelatine enthalten, bereitet die Formgebung Probleme. Wendet man konventionelle Formgebungsverfahren an, so neigen die Partikel zum Verkleben und weisen häufig ungleichmässige Korngrössen auf. Niedrig viskose Zubereitungen zeigen ein zu stark ausgeprägtes Fließverhalten in der Schmelze, so daß ihr Erstarren nicht mit dem Erstarren einer klassischen thermoplastischen Schmelze vergleichbar ist.

Aus der EP-B 488 218 ist bekannt, Partikel spezieller bioabsorbierbarer Polymere durch Schmelzen des Polymers und anschliessender Kapillarextrusion herzustellen, wobei die Partikel in Feststoffform überführt werden, indem sie in eine Flüssigkeit eingeführt werden, welche die Partikel beim Kontakt mit ihr einfriert.

Aus der US-A 5 188 838 ist bekannt, perlenförmige pharmazeutische Zubereitungen durch Zertropfen einer wirkstoffhaltigen Schmelze mit Hilfe einer vibrierenden Düse und anschliessendes Verfestigen der Tropfen in einem gasdurchströmten Fallturm. Ein ähnliches Verfahren wird in der WO 95/33433 beschrieben.

In der DE-A 40 07 164 wird ein Verfahren zum Gefrieren von flüssigförmiger Materie, insbesondere von Zellkultursuspensionen, beschrieben bei dem die Kulturbrühe durch eine Düse auf eine kryogene Flüssigkeit gesprüht wird, wobei die Düse mit einem Treibgas beaufschlagt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein verbessertes Verfahren zur Herstellung fester, sphärischer Formen, enthaltend eine oder mehrere biologische Substanzen in einer Hilfsstoffmatrix, zur Verfügung zu stellen.

Demgemäss wurde ein Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in der Schmelze, und Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die biologisch aktive Substanz und Hilfsstoffe enthaltende Schmelze durch Schwingungsanregung der Düse zertropft wird und die Tropfen durch Kontakt mit einer Flüssigkeit gefroren und verfestigt werden.

Feste, sphärische Formen stellt erfindungsgemäss für Pastillen, Pellets oder Granulate, kugel- oder tropfenförmige Produkte.

Das Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit den Hilfsstoffen kann auf an sich bekannte Weise erfolgen. Die Komponenten können zuerst vermischt und dann aufgeschmolzen und homogenisiert werden. Insbesondere bei thermolabilen oder gegen Scherkräfte empfindlichen Wirkstoffen kann es sich aber empfehlen, zuerst die Hilfsstoffe auf-

zuschmelzen und vorzumischen und dann den Wirkstoff einzumischen.

Das Aufschmelzen und Mischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Als Misch- und Schmelzapparate sind allgemein solche Vorrichtungen geeignet wie sie in der Kunststofftechnologie eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Vorrichtungen sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren, Doppelmuldenknetter (Trogmischer), Stempelknetter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme. Besonders bevorzugt erfolgt das Mischen und Schmelzen in einem Ein- oder Mehrschneckenextruder, insbesondere einem Doppelschneckenextruder, wobei diesem auch Knetkammern vorgeschaltet sein können. Das Durchmischen und Aufschmelzen kann auch in solchen Apparaturen erfolgen, in denen die Energie in Form von Mikrowellen oder Ultraschall zugeführt wird.

Das Beschicken der Misch- und Schmelzvorrichtung kann kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise erfolgen. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z. B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können beispielsweise direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnpumpe zuge speist werden. Flüssige Komponenten können über geeignete Pumpenaggregate zudosiert werden. Erfindungsgemäss können auch niedrig viskose Pasten oder Gele mit einem hohen Dispersionsmittelgehalt zugeführt werden, wobei als Dispersionsmittel bevorzugt Wasser verwendet wird.

Die Verarbeitung der Mischungen zu Schmelzen erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen von 20 bis 280°C, besonders bevorzugt von 25 bis 180°C.

Zur Formgebung wird die Schmelze durch eine in eine gleichmässige Schwingung versetzte Düse geführt. Dabei erfolgt eine Zerteilung der Schmelze zu Tropfen. Bevorzugt wird eine solche Anordnung gewählt, bei der mehrere Düsen in einer Düsenplatte angeordnet sind. Der Durchmesser der Düsen liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 2,2 mm.

Die Schwingungsanregung der Düse oder Düsenplatte erfolgt mit einer konstanten Frequenz im Bereich von 50 bis 20.000 Hz. Die Schwingungsanregung kann piezoelektrisch, magnetisch-induktiv, mechanisch, pneumatisch oder elektroakustisch erfolgen. Solche Schwingungsanregungssysteme sind dem Fachmann an sich bekannt.

Die Schmelze sollte beim Durchlaufen der Düse oder Düsenplatte eine Viskosität von maximal 2000 mPa · s aufweisen. Bevorzugt sind Schmelzeviskositäten im Bereich von 50 bis 1000, besonders bevorzugt 100 bis 600 mPa · s. Durch die Oberflächenspannung am Abrisspunkt entstehen Tropfen, welche in Abhängigkeit vom Düsendurchmesser einen Durchmesser von 0,01 bis 30 mm, bevorzugt 0,3 bis 3 mm aufweisen können. Das Verhältnis von Düsendurchmesser D1 und Tropfendurchmesser D2 beträgt im optimalen Fall D1 : D2 = 0,7 : 1.

Die abtropfenden Teilchen werden dadurch verfestigt, dass man sie mit einem kalten flüssigen Medium, in dem die Tropfen unlöslich sind, in Kontakt bringt. Als kaltes flüssiges Medium können insbesondere gegenüber den Formkörpern inerte flüssige Gase wie flüssiger Stickstoff, flüssige Luft oder flüssige Edelgase eingesetzt werden, wobei flüssiger Stickstoff bevorzugt ist. Das Inkontaktbringen erfolgt vorzugsweise dergestalt, dass man die Tropfen schräg in ein Vorratsgefäß mit dem entsprechenden kalten flüssigen Me-

dium fallen lässt, indem die gebildeten Tropfen durch einen Druckgasstrahl von der Düse oder Düsenplatte weggerissen werden. Der Gasstrahl wird entsprechend so geführt, dass er in Richtung auf die Oberfläche der kryogenen Flüssigkeit führt. Als Gas eignet sich vor allem Stickstoff, aber auch Luft oder Edelgase wie beispielsweise Argon.

Nach Verfestigung können die so erzeugten sphärischen Formkörper von dem flüssigen Medium durch einfaches Sieben abgetrennt werden. Zum Abtrennen eignen sich auch Bandvorrichtungen, die unter der Oberfläche der kryogenen Flüssigkeit verlaufen und die Formkörper aus dem kryogenen Medium über eine Endlosband kontinuierlich einer Weiterverarbeitung zuführen.

Die Korngrößen der erfindungsgemässen Formkörper liegen vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 5 mm.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Formen enthalten den Wirkstoff als homogene Dispersion in einer Hilfsstoffmatrix.

Die Hilfsstoffmatrix umfasst mindestens ein thermoplastisch verarbeitbares Bindemittel, welches vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar ist.

Geeignete polymere Matrixkomponenten sind beispielsweise:

Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate des N-Vinylpyrrolidons mit Vinylestern, insbesondere mit Vinylacetat, oder auch mit Vinylpropionat. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, *Cellulose-Chemie* 13 (1932), Seiten 58-64 und 71 und 74) liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35. Für PVP liegen die K-Werte besonders bevorzugt im Bereich von 17 bis 35.

Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat oder Polyvinylalkohol.

Cellulosederivate wie beispielsweise Celluloseether, insbesondere Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Methylcellulose und Hydroxypropyl-Ethylcellulose.

Celluloseester wie Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, weiterhin auch Mannane, insbesondere Galactomannane.

Weiterhin eignen sich als polymere Bindemittel auch Polymere auf Basis von Acrylaten oder Methacrylaten, beispielsweise die als Eudragit-Typen bekannten Polyacrylate und Polymethacrylate, Copolymerisate von Acrylsäure und Methylmethacrylat oder Polyhydroxyalkyl-Acrylate oder -Methacrylate.

Ebenso eignen sich auch Polycarbonensäuren, Polylactide, Polyglykolate, Polyactidpolyglykolate, Polydioxane, Poly-anhydride, Polystyrolsulfonate, Polyacetate, Polycaprolactone, Poly(ortho)ester, Polyamine, Polyhydroxyalkanolate oder Alginat.

Geeignete Matrixkomponenten können auch natürliche oder halbsynthetische Bindemittel wie Stärken, abgebaute Stärken, beispielsweise Maltodextrin, weiterhin auch Gelatine, welche je nach Anforderungen basischen oder sauren Charakter aufweisen kann, Chitin oder Chitosan sein. Bevorzugt sind Gelatine.

Auch niedermolekulare Bindemittel eignen sich erfindungsgemäss als Matrixstoffe, insbesondere Zuckeralkohole wie beispielsweise Sorbit, Mannit, Xylit oder, besonders bevorzugt, Isomalt. Ebenfalls bevorzugt ist auch Trehalose, die eine kryoprotektive Wirkung entfaltet.

Weiterhin können auch Fette oder Wachse als Bindemittel eingesetzt werden. So eignen sich beispielsweise Polyethylen glykole oder Polypropylen glykole mit Molekulargewichten im Bereich von 300 bis 100000 als Bindemittel.

Besonders bevorzugte Bindemittel sind die Homo- und

Copolymeren des N-Vinylpyrrolidons, Zuckeralkohole und Gelatine.

Es können selbstverständlich auch Mischungen der genannten Bindemittel eingesetzt werden.

- 5 Das Bindemittel muss in der Gesamt Mischung aller Komponenten im Bereich von 40 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen.

Dabei kann der Schmelze auch ein Lösungsmittel zugesetzt werden, das neben seinen Lösungseigenschaften auch eine weichmachende Wirkung in der Schmelze entfalten kann. Derartige Lösungsmittel sind vor allem ein- oder mehrwertige Alkohole oder Wasser oder Mischungen von Alkoholen und Wasser. Bevorzugtes weichmachendes Lösungsmittel ist Wasser. Es kann sich empfehlen, das weichmachende Lösungsmittel in Mengen von 0,5 bis 70 Gew.-% zuzugeben. Durch Zugabe des Lösungsmittels kann gezielt die Viskosität der Schmelze eingestellt und damit das Abbrissverhalten an der Düse oder Düsenplatte beeinflusst werden. Bei der Verfestigung in dem kalten flüssigen Medium, die eine Gefrier Trocknung darstellt, lässt sich das Lösungsmittel wieder entfernen. Erfindungsgemäss werden Schmelzen verarbeitet, deren Viskosität bei 100°C kleiner als 5000 mPa · s beträgt, bestimmt durch Rotationsviskosimetrie.

Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich zur Verarbeitung aller biologisch aktiver Substanzen, die sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Biologisch aktive Substanzen sind beispielsweise pharmazeutische Wirkstoffe, veterinärmedizinische Wirkstoffe, Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Mittel, weiterhin auch Pflanzenschutzmittel oder Mittel für die Tierernährung.

Als pharmazeutische Wirkstoffe eignen sich beispielsweise

Acebutolol, Acetylcytosteine, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Albrazolam, Albumin, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoacetat, Amiodaron, Amitriptyline, Amiodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbic Acid, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Beclo-metason, Benceazide, Benzalconium Hydroxide, Benzocaine, Benzoesäure, Betametason, Bezafibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Brazosin, Bromacepan, Bromhexine, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspyrone, Caffeine, Camphor, Captpril, Carbamazepine, Carbidoal, Carboplatin, Cefaclor, Cefalexin, Cefatrizin, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Cefazidime, Ceftriaxone, Cefuroxime Axetil, Celediline, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlorfalonide, Choline, Ciclusporin, Clastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulanic Acid, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotriazole, Codeine, Colestyremin, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethasone, Dextranthenol, Dextrorhethorphan, Dextropropoxyphene, Difluprednol, Dichlofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihydroergotamine, Dilithazem, Diphenhydramine, Dipyrindamol, Dipyrone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Enalapril, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Fentanyl, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotide, Flucanazole, Flunarizine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Furosemide, Genfibrozil, Gentamycin, Ginkgo Biloba, Glibendamine, Glipizide, Glazepine, Glycyrrhiza Glabra, Guafenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphon, Ibuprofen Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide Mononitrate, Isotredinoin, Kethifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labata-

lon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutarid, Levonorgestrel, Levthyroxine, Lidocaine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methylidopa, Methylprednisolone, Metiglobamide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Minocycline, Minoxidil, Misobroslol, Morphine, Multivitamin und Minerals, Mystatin, N-Methylphedrine, Nafidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinic Acid, Nifedipine, Nimodipine, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptyline, Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothenic Acid, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prednisolone, Promocriptine, Propafenone, Propranolol, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylic Acid, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sulfacate, Sulfacatam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Terepnone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Ticlopidine, Timolol, Transamsäure, Tretinoin, Triancinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproic Acid, Vancomycin, Verapamil, Vitamine E, Volnic Acid, Zidovudine.

Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Mittel sind beispielsweise Vitamine oder Vitamin/Mineralstoffmischungen entsprechend den für solche Mittel geltenden gesetzlichen Bestimmungen. Pflanzenschutzmittel können beispielsweise Herbizide, Fungizide oder Insektizide sein. Mittel für die Tierernährung sind beispielsweise Fischfütterformulierungen wie sie insbesondere beim Fischfarming eingesetzt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Formen können weiterhin für die genannten Anwendungen übliche Hilfsstoffe in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

Pharmahilfsstoffe sind z. B. Füllstoffe, Schmiermittel, Formtrennmittel, Weichmacher, Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen. Grundsätzlich jedoch dürfen diese Pharmahilfsstoffe nicht den erfindungsgemässen Gedanken einer sich in den Verdauungssäften mit einer Gelschicht umgebenden, sukzessive auflösenden bzw. wenigstens erodierenden, zerfallenden Arzneiform einschränken.

Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise von 0,20 bis 20 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium, Calcium und Magnesium sowie Talcum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 15, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Form.

Als Zerfallsbeschleuniger können z. B. Natriumcarboxymethylstärke oder Crospovidon eingesetzt werden. Auch Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat oder Natriumdocusat sein einsetzbar.

Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly(alkylenoxide), wie z. B. Poly(ethylenglycole), Poly(propylenglycole), Poly(ethylenpropylenglycole); organische Weichmacher mit niedermolekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerinmonoacetat, Diacetat oder Triacetat, Propylenglycol, Natriumdiethylsulfosuccinat etc., zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente oder Farbmittel natürlicher Herkunft.

Anorganische Pigmente sind bevorzugt in Konzentrationen von 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Darüberhinaus können noch andere Additive zugefügt werden, die die Fließeigenschaften der Mischung verbessern oder als Formtrennmittel wirken, wie z. B. tierische oder pflanzliche Fette, bevorzugt in ihrer hydrierten Form, besonders solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub> und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Die gleiche Funktion können auch Wachs wie z. B. Carnaubawachs erfüllen. Diese Additive können alleine oder zusammen von Füllstoffen oder Weichmachern zugesetzt werden. Diese Fette und Wachs können vorteilhaft allein oder zusammen mit Mono- und Diglyceriden oder Phosphatiden, besonders Lecithin beige-misch werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben beschriebenen Fett-Typen ab, d. h. C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub> und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono- und Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Als Fließregulierungsmittel können z. B. Aerosile oder Talcum Verwendung finden.

Ferner können auch Stabilisatoren zugefügt werden, wie z. B. Antioxidantien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamer), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere, wie z. B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 89-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (s. z. B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

Die mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens erzeugten Formkörper weisen gleichmässige Korngrößen auf, sind von guter Homogenität und gutem Fließverhalten. Überraschenderweise kommt es beim Gefrierrocknen der Teilchen weder zu Agglomerationen der Teilchen noch zu einer Phasenseparation.

Die Formkörper können auf vielfältige Weise zur Anwendung kommen. So können sie beispielsweise in Hartgelenekapseln gefüllt werden, als Sachets oder Trinkgranulate verwendet werden oder als sogenannte feste Tropfen mit Hilfe geeigneter Dosiereinrichtungen zur Anwendung kommen. Weiterhin kann man die Formkörper auch zu Darreichungsformen wie Tabletten, Suppositorien oder ... weiterverarbeiten.

#### Beispiele

Mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens lassen sich beispielsweise folgende Formulierungen verarbeiten:

## Beispiel 1

Ibuprofen	40 Gew.-%	
Isomalt F	50 Gew.-%	
PVP K12	10 Gew.-%	5

Schmelzviskosität: 0,2 bis 0,75 Pa · s bei 145°C (n = 4)

## Beispiel 2

Vitamin C	40 Gew.-%	
Isomalt F	40 Gew.-%	

Schmelzviskosität: 1 bis 3 Pa · s bei 140°C (n = 4)

## Beispiel 3

Ketoprofen	50 Gew.-%	
Wasser	10 Gew.-%	
PBG 6000	40 Gew.-%	

Schmelzviskosität: 0,065 bis 0,095 Pa · s bei 90°C (n = 4)

## Beispiel 4

Ibuprofen	50 Gew.-%	
Gelatine	35 Gew.-%	
Wasser	10 Gew.-%	
Poloxamer 188	5 Gew.-%	

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen, sphärischen Formen, enthaltend mindestens eine biologisch aktive Substanz homogen dispergiert in einer Hilfsstoffmatrix, durch Vermischen der biologisch aktiven Substanz mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in der Schmelze, Extrusion und Formgebung der Schmelze mittels einer Düse, **dadurch gekennzeichnet**, dass die biologisch aktive Substanz und Hilfsstoffe enthaltende Schmelze durch Schwingungsanregung der Düse zertropft wird und die Tropfen durch Kontakt mit einer Flüssigkeit gefroren und verfestigt werden. 40
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Vermischen und Schmelzen der biologisch aktiven Substanz und mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in einem Schneckenknetzer erfolgt. 50
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit ein flüssiges Gas darstellt. 45
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die sphärischen Formen Korngrößen im Bereich von 0,01 bis 5 mm aufweisen. 55
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsstoffmatrix mindestens ein thermoplastisch verarbeitbares Polymer enthält. 60
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons ist. 65
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer Gelatine ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, da-

durch gekennzeichnet, dass als wesentlicher Matrixhilfsstoff ein Zuckeralkohol eingesetzt wird.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsstoffmatrix Trehalose enthält.

- Leerseite -